

ヒト型自閉症モデルマウスによる個性の形成メカニズムの解明

著者	西山 正章
著者別表示	Nishiyama Masaaki
雑誌名	平成30(2018)年度 科学研究費補助金 新学術領域研究(研究領域提案型) 研究実績の概要
巻	2017-04-01 2019-03-31
ページ	2p.
発行年	2019-12-27
URL	http://doi.org/10.24517/00059798



ヒト型自閉症モデルマウスによる個性の形成メカニズムの解明

Publicly

Project Area	Integrative research toward elucidation of generative brain systems for individuality
Project/Area Number	17H05953
Research Category	Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas (Research in a proposed research area)
Allocation Type	Single-year Grants
Review Section	Complex systems
Research Institution	Kanazawa University
Principal Investigator	西山 正章 金沢大学, 医学系, 教授 (50423562)
Project Period (FY)	2017-04-01 – 2019-03-31
Project Status	Completed (Fiscal Year 2018)
Budget Amount *help	¥9,360,000 (Direct Cost: ¥7,200,000, Indirect Cost: ¥2,160,000) Fiscal Year 2018: ¥4,680,000 (Direct Cost: ¥3,600,000, Indirect Cost: ¥1,080,000) Fiscal Year 2017: ¥4,680,000 (Direct Cost: ¥3,600,000, Indirect Cost: ¥1,080,000)
Keywords	個性 / 自閉症
Outline of Annual Research Achievements	<p>自閉症は、コミュニケーション能力の質的障害および常同・反復的な興味・行動で特徴づけられる非常に発症頻度の高い発達障害であり、その発症メカニズムの解明と治療法の開発が強く求められている。近年、大規模な自閉症の原因遺伝子探索が行われ、クロマチンリモデリング因子CHD8が最も有力な原因候補遺伝子として同定された。</p> <p>われわれは最近、ヒト自閉症患者で報告されたCHD8変異を再現したヘテロ欠損マウスの行動解析を行ったところ、自閉症を特徴づける行動異常である社会的行動の異常や不安様行動の増加が観察された。さらに遺伝子発現解析によって、神経発生の重要な制御因子であるRESTが異常に活性化しており、ヒトでの知見と同様に神経発生の遅延が起ることを実証した。これらの結果から、CHD8変異による発生期における神経発生遅延が自閉症の原因であることが示唆されたが、自閉症発症の原因となる神経細胞種は不明のままであった。</p> <p>CHD8ヘテロ欠損マウスで脳内の遺伝子発現解析を行ったところ、オリゴデンドロサイト関連遺伝子の発現が顕著に低下していたことから、われわれはオリゴデンドロサイトにおけるCHD8の機能に着目した。オリゴデンドロサイト特異的CHD8欠損マウスを作製したところ、これらのマウスはオリゴデンドロサイトの分化障害によるミエリン形成不全によって、生後まもなく死亡することが判明した。さらに、オリゴデンドロサイト特異的CHD8ヘテロ欠損マウスの行動解析を行い、CHD8変異による自閉症モデルマウスで観察された自閉症様行動の一部である不安様行動の増加と社会的行動の異常が再現されることが明らかになった。これらの結果から、CHD8はオリゴデンドロサイトの分化を制御しており、CHD8変異によるオリゴデンドロサイトの機能異常が自閉症発症の一因を担っている可能性が示唆された。</p>
Research Progress Status	平成30年度が最終年度であるため、記入しない。
Strategy for Future Research Activity	平成30年度が最終年度であるため、記入しない。

Report (2 results)

2018 Annual Research Report

2017 Annual Research Report

Research Products (18 results)

					All	2019	2018	2017	Other
All	Journal Article	Presentation	Book	Remarks					
[Journal Article]	Disruption of FBXL5-mediated cellular iron homeostasis promotes liver carcinogenesis.							2019	▼
[Journal Article]	The autism-related protein CHD8 cooperates with C/EBP β to regulate adipogenesis.							2018	▼
[Journal Article]	The autism-related protein CHD8 cooperates with C/EBPβ to regulate adipogenesis.							2018	▼
[Journal Article]	Essential role of FBXL5-mediated cellular iron homeostasis in maintenance of hematopoietic stem cells							2017	▼
[Journal Article]	FBXL5 inactivation in mouse brain induces aberrant proliferation of neural stem-progenitor cells							2017	▼
[Presentation]	CHD8機能異常による自閉症スペクトラム障害の発症メカニズムの解明							2018	▼
[Presentation]	脂肪分化におけるクロマチンリモデラーCHD8のgenome-wide解析							2018	▼
[Presentation]	クロマチンリモデリング因子CHD8の動態追跡による自閉症の発症メカニズムの解明							2018	▼

[Presentation] 自閉症関連遺伝子CHD8は造血幹細胞の分化に関与する	2018	▼
[Presentation] クロマチンリモデリング因子CHD8の変異によるオリゴデントロサイト機能異常と自閉症発症への関与	2018	▼
[Presentation] クロマチンリモデリング因子CHD8の動態追跡による自閉症の発症メカニズムの解明	2018	▼
[Presentation] ユビキチンリガーゼFBXL5による鉄代謝制御とその上流制御因子の探索	2018	▼
[Presentation] ユビキチンリガーゼFBXL5による鉄代謝制御と肝がん抑制	2017	▼
[Presentation] 自閉症関連因子CHD8はC/EBPβと協調して脂肪分化を制御する	2017	▼
[Presentation] クロマチンリモデリング因子CHD8による幹細胞老化の防止機構の解明	2017	▼
[Presentation] クロマチンリモデリングの異常によって発症するASDの分子病態	2017	▼
[Book] 実験医学	2017	▼
[Remarks] 金沢大学医薬保健研究域医学系 組織細胞学		▼

URL:

Published: 2017-04-28 Modified: 2019-12-27